

氏 名	こばやし ひろまさ 小林 広昌
学 位 の 種 類	博士（医学）
報 告 番 号	甲第 1733 号
学位授与の日付	平成 30 年 9 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）
学 位 論 文 題 目	Clinicopathological and genetic characteristics associated with brain metastases from lung adenocarcinoma and utility as prognostic factors （肺腺癌の脳転移切除組織における臨床病理学のおよび遺伝子変異の特徴とその予後因子としての有用性）
論 文 審 査 委 員	（主 査） 福岡大学 教授 井上 亨 （副 査） 福岡大学 教授 藤田 昌樹 福岡大学 教授 岩崎 昭憲 福岡大学 准教授 角田 俊之

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

転移性脳腫瘍は、脳腫瘍の中で最も頻度が高く、組織学的には肺腺癌が最も多い。近年、非小細胞肺癌において EGFR mutation に対する分子標的薬の高い奏効率が注目され、さらに遺伝子変異陽性の肺癌は、陰性の肺癌より予後良好であることが報告されている。しかし、これまでに転移性脳腫瘍の切除組織標本を用いた臨床病理学のおよび遺伝子評価は行われていない。本研究では、単施設における肺腺癌の転移性脳腫瘍の臨床的、組織学的特徴と EGFR mutation の有無と予後との関連を評価し、術後予後因子について解析した。

### 【対象と方法】

1985 年から 2014 年までに当院で外科的に摘出され、組織学的に肺腺癌の転移性脳腫瘍と診断された 68 例を対象とした。HE で形態的な特徴、免疫組織化学的評価を行い、WHO 2015 診断基準に基づいて肺腺癌の組織亜型について検討した。EGFR に関しては脳組織標本を用いて PCR 法で exon18 G719X, exon19 欠失, exon20 T790M, exon21 L858R/L861Q の変異を解析した。肺腺癌の転移性脳腫瘍において、EGFR mutation, その他の臨床所見（年齢、性別、発生部位、喫煙、KPS, GPA score, 診断時期, TKI 投与, ALK fusion, 再発）と予後との関連性を retrospective に解析した。OS は転移性脳腫瘍に対する手術日から死亡した日あるいは最終 follow up までの期間とした。

## 【結果】

十分な臨床所見が得られ、遺伝子評価に必要な十分な腫瘍量のある症例は59例であった。最も多い組織型はsolid type (57.6%)で、次いでpapillary type (22.0%), acinar type (18.6%)であり、原発巣の頻度とは異なっていた。EGFR mutationは14例 (23.7%, exon 19 欠失8例, exon 21 L858R 5例, L861Q 1例)で認め、女性、非喫煙者、組織学的にpapillary typeに多く見られ、転移は前頭葉に発生しやすかった。一方wild typeは、solid typeに多く見られた。EGFR mutation群はwild type群と比較して予後良好( $p=0.02$ )であり、その他非喫煙者 ( $p=0.001$ )、前頭葉発生 ( $p=0.004$ )において予後との関連性を示した。多変量解析では非喫煙者( $p=0.008$ )、前頭葉発生( $p=0.007$ )が独立した予後良好因子であった。

## 【結論】

本研究は、肺癌からの転移性脳腫瘍の切除材料を臨床病理学的および遺伝子学的に評価した最も大きい研究である。原発巣と異なり、脳転移巣ではsolid typeが最も多く、EGFR mutationは、女性、非喫煙者で多く、組織学的にはpapillary subtypeに多く見られた。転移は前頭葉に多く認めた。肺腺癌の転移性脳腫瘍においてEGFR mutation、非喫煙者、前頭葉発生が術後の予後と関連性を示した。原発巣の組織評価が困難な場合は、転移性脳腫瘍組織での予後評価も有用である。

## 審査の結果の要旨

本論文は、肺腺癌の脳転移切除組織を用いて臨床病理学的および遺伝子学的評価を行い、術後の予後因子を検討したものである。59例の脳切除標本を用いた研究は、これまでで最も大きな研究であった。原発巣と異なり、脳転移巣では組織型としてsolid typeが最も多く、EGFR mutationは、女性、非喫煙者で多く、転移は前頭葉に多く発生した。肺腺癌からの転移性脳腫瘍において、EGFR mutation、非喫煙者、前頭葉発生が術後の予後と関連性を示した。原発巣の組織評価が困難な場合は、転移性脳腫瘍組織での予後評価も有用と考えられる。以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

### 1. 斬新さ

本論文では、肺腺癌の転移性脳腫瘍59例の脳切除標本を用いた研究で、これまでで最も大きな研究である。原発巣ではなく、脳転移巣での腺癌の組織型および遺伝子変異を評価した点、また原発巣と脳転移巣の両方で組織検索が可能であった20例で組織型を比較検討した点において、過去に報告のない斬新な内容である。

## 2. 重要性

転移性肺腺癌の遺伝子学的研究は原発巣の組織を用いたものがほとんどで脳組織を用いた研究は極めて少ない。本論文は肺腺癌の転移性脳腫瘍における組織学的、遺伝子学的評価を行なった最も大きな研究で EGFR mutation は、原発巣同様に女性、非喫煙者に多く見られるほか、前頭葉に発生しやすいことを示し、また非喫煙者と前頭葉発生は術後予後良好因子であることを示した。また原発性肺腺癌の組織亜型で、solid の component を有する場合は転移を来す可能性が高いことも示し、上記二点においてこれまでにない報告で重要な内容である。

## 3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて福岡大学病院で治療を行なった症例で十分に蓄積された臨床データを用いている。また臨床データについては、同院のカルテから客観性のあるデータのみを使用した。病理診断においては専門医により新しい診断基準に基づいて再評価を行い、遺伝子評価は、脳切除組織を用いて PCR 法で統一された評価方法を用いた。

## 4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。本研究は、結果の考察に当たっては統計学的手法を用いて評価しており、明確な結果であると思われた。

## 5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q1: 今回 30 年間と長期間の検討を行なっているが、年代ごとの予後はかわったのか？  
分子標的薬 (TKI) の導入後予後は変化したか？

A1: 1995-2004 年、2005-2014 年において全生存率はそれぞれ 15.9 ヶ月、16.7 ヶ月と放射線治療、化学療法の進歩に伴い延長している。今回の症例で術前に TKI を使用した症例は 2 例のみで TKI 導入後の予後評価は行えなかった。TKI 投与を行なった 2 例とも 5 年以上生存しており、次の 10 年では大きく予後は延長する可能性は期待できる。

Q2: 原発巣から脳転移をきたした時、組織亜型が変化しているものはなぜか？

A2: 今回原発巣と脳転移巣の両方で組織検索が可能であった 20 例で組織亜型が一致したものは 75% で solid が最も多い。原発巣でも solid の component を有する症例は転移をきたしやすい。両方で組織亜型が異なる症例は、標本化されてない組織の中には同じ組織亜型を有すると思われる。

Q3：転移が前頭葉に多いのはなぜか？

A3：転移は皮髄境界に多く発生する。脳で前頭葉は最も大きく、皮髄境界の範囲が広いことから転移が多いと思われる。さらに今回は手術材料を用いているので積極的に手術に臨みやすい前頭葉が多く含まれている。

Q4：複数個発生した脳転移は EGFR mutation に違いを認めたか？

A4：通常は最も大きい腫瘍のみを摘出する。今回の症例で複数個摘出し、遺伝子変異を評価した症例は含まれなかった。

Q5：組織亜型で予後に変化はあったか？

A5：原発巣では solid が予後不良と言われている。今回脳転移において median OS は solid 17.4, papillary 26.9, acinar 11.2 と差は見られたが、予後に有意差は認めなかった。

Q6：EGFR mutation を認めても TKI 投与症例が少ないのはなぜか？

A6：今回は 1985-2014 年の 30 年間の症例が対象で TKI 投与例は 2 例のみ、TKI は 2002 年に本邦で保険認証されたため、まだ脳転移後の投与症例が少ないのが現状である。2014 年以降は肺腺癌の脳転移に関しては遺伝子評価を行い、TKI 投与を積極的に行なっている。

Q7：RAS を含めた遺伝子変異は retrospective に行われたのか？

A7：今回は EGFR, RAS, ALK を評価したがすべて retrospective に評価した。EGFR, RAS に関してはホルマリン固定された標本から遺伝子を抽出し、ALK は免疫染色を用いた。

Q8：原発のフォロー中に脳転移が見つかった症例と、原発より先に脳転移が見つかった症例で予後に差はありますか？

A8：原発巣より先に脳転移で診断された症例は 32%。予後(OS)は前者が 23.4, 後者が 12.5 と脳転移が先に発見された症例が予後不良であるが、有意差は見られなかった。

Q9：CEA などの腫瘍マーカーでの予後評価は行なったか？

A9：今回 30 年間の症例を評価したが、古い症例は CEA を測定しておらず十分に統計処理ができる症例数になかった。

Q10：転移性脳腫瘍に関して、今後手術とガンマナイフの使い分けはようになるか？

A10：転移性脳腫瘍の治療が放射線治療主体であることは変わらない。ただし放射線治療のエビデンスは 1990 年代の研究によるもの。特に肺癌や乳癌など TKI 治療が主

体となってきた原発巣に関しては、脳転移への効果も報告されていることから、大きく予後が変わる可能性が十分ある。実際 EGFR mutation を認めた症例で TKI 投与を行なった 2 例は長期生存している。上記原発巣に関しては、開頭手術が安全に行われる部位であれば、遺伝子評価のために組織診断をする価値が十分にあると考える。原発巣(肺腺癌)が病理学的に未診断の場合は、女性、非喫煙者、前頭葉発生は EGFR mutation の可能性がある。また非喫煙者、前頭葉発生は予後良好因子であるため、より積極的な開頭手術を検討してもよいと考える。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、審査員全員での討議の結果、本論文は博士学位論文に値すると評価された。